



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: 2 129 370

⑫ Número de solicitud: 9701987

⑬ Int. Cl. 6: C07D 487/04

//(C07D 487/04

C07D 209:00

C07D 235:00)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 23.09.97

⑯ Solicitante/s:
Universidad Complutense de Madrid
Rectorado - Avda. de Séneca, 2
28020 Madrid, ES

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: 01.06.99

⑰ Inventor/es: López Rodríguez, M^a Luz;
Morcillo Ortega, M^a José y
Fernández Velando, Esther

⑯ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.06.99

⑰ Agente: No consta

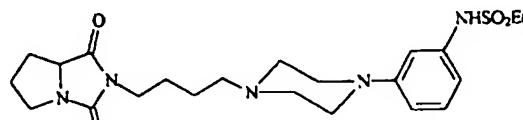
⑮ Título: Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(m-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol.

⑯ Resumen:

Procedimiento para la obtención del 2-[4-(m-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol.

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-(m-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol (1, EF-7421), compuesto de síntesis con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}.

Este nuevo procedimiento obvia las dificultades del método descrito previamente para su preparación ya que llega al producto deseado en una secuencia sintética de mayor simplicidad y con rendimientos superiores.



ES 2 129 370 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol (1, EF-7412), compuesto de síntesis 10 con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}.

Este nuevo procedimiento obvia las dificultades del método descrito previamente para su preparación ya que llega al producto deseado en una secuencia sintética de mayor simplicidad y con rendimientos superiores.

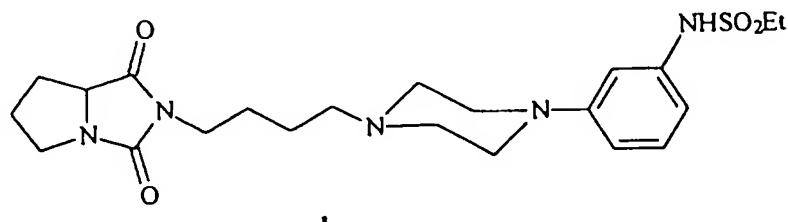
15 **Antecedentes**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) constituyen un grupo de fármacos antidepresivos (W. F. Boyer y J. P. Feighner, *Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors*; J. P. Feighner y W. F. Boyer, Eds.; Wiley, 1991; pp 89-108), que ejercen su acción aumentando la transmisión serotoninérgica en el cerebro. Estos agentes tienen un periodo de latencia de tres a seis semanas (Y. Lecrubier, *New Pharmacological Approaches to the Therapy of Depressive Disorders*. Int. Acad. Biomed. Drugs Res.; J. Mendlewics *et al.*, Eds.; Karger: Basel, 1993; Vol. 5, pp 83-91). Sin embargo, recientemente, se ha establecido la hipótesis de que la administración de un ISRS junto con un antagonista silencioso del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} acortaría el periodo de latencia e incrementaría su eficacia terapéutica (F. Artigas, *Trends Pharmacol Sci.* 1993, 14, 262; P. Blier y C. Montigny, *Trends Pharmacol Sci.* 1994, 15, 220-226; L. Romero y F. Artigas, *J. Neurochem.* 1997, 68, 2593-2603). De hecho, se ha encontrado (F. Artigas, V. Pérez y E. Alvarez, *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 248-251) que la administración de pindolol, un bloqueante β -adrenérgico con propiedades antagonistas 5-HT_{1A}, junto con un ISRS conduce a una rápida mejoría en pacientes con depresión. Por otro lado, en la actualidad se está desarrollando el potencial clínico de los antagonistas 5-HT_{1A} en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Así, en el cerebro de pacientes en los que se ha detectado dicha enfermedad, un antagonista 5-HT_{1A} podría prevenir los efectos hiperpolarizantes de la serotonina en una porción de neuronas piramidales que no hayan sido degeneradas, reavivando así la hipoactividad glutamatérgica (K. Rasmussen y V. P. Rocco, 30 *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, J.A. Bristol, Ed.; Academic Press, 1995; Vol. 30, p. 1). Estas 35 dos consideraciones junto con la escasez de estos agentes en el mercado hace que en los últimos años haya crecido enormemente el interés por los antagonistas 5-HT_{1A}.

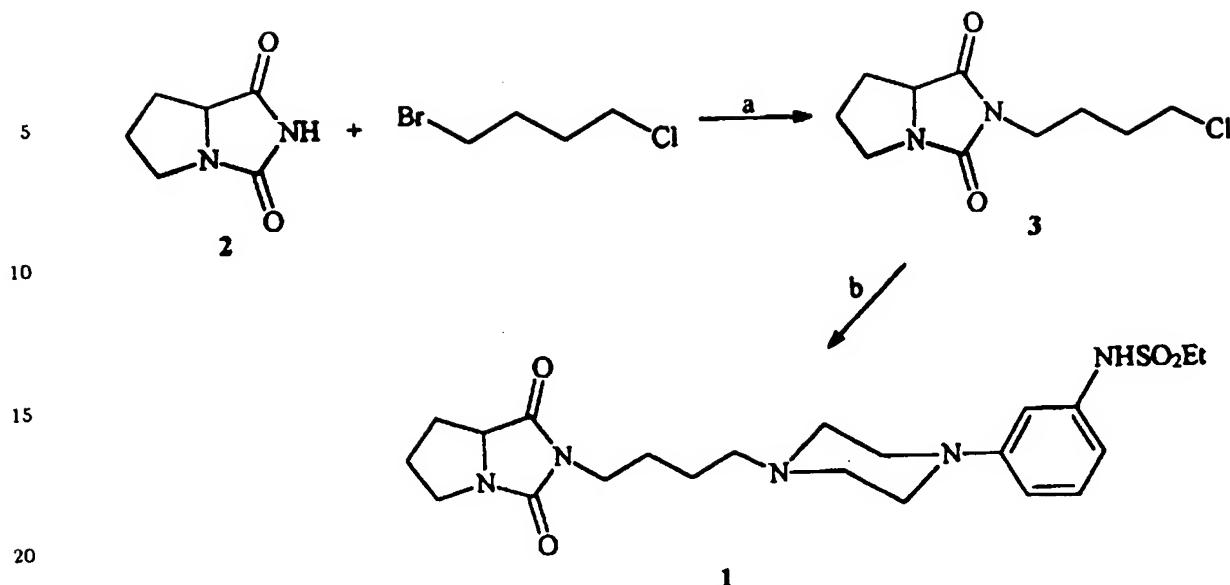
Descripción

40 "Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol".

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol (1, EF-7412), compuesto de síntesis 45 con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}.



60 Dicho compuesto se ha obtenido con anterioridad (M. I. López-Rodríguez *et al.*, PCT/ES95/00094, Universidad Complutense de Madrid, Spain) según el método que se recoge en el Esquema I.



Reactivos: (a) HNa, DMF; (b) Et_3N , 1-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazina (4).

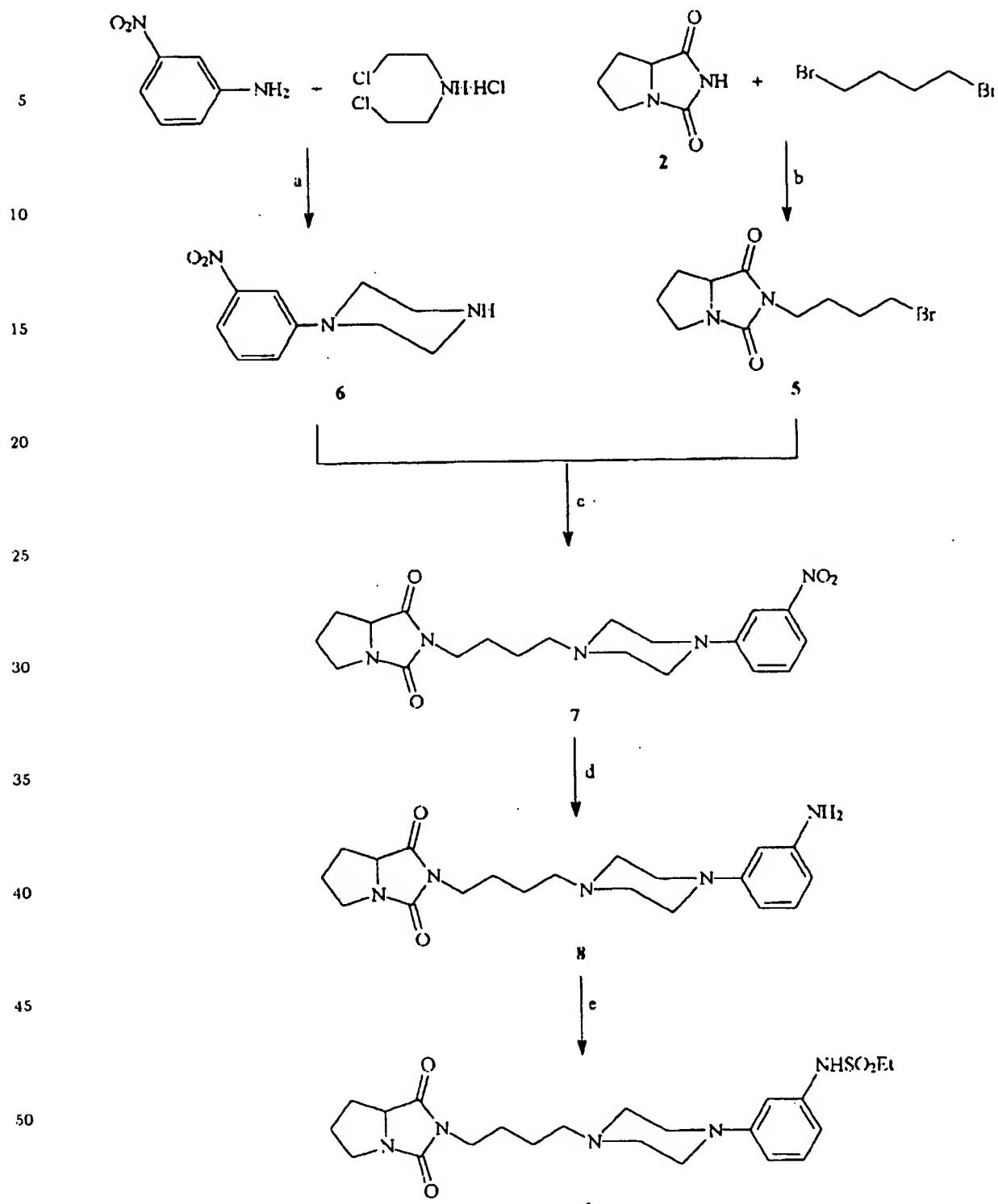
Esquema I

El método descrito consiste en la reacción del derivado halogenado 3, obtenido previamente a partir de la hidantoína 2 y del 1-bromo-4-clorobutano, con la 1-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazina 4 en presencia de trietilamina. La dificultad fundamental de este proceso estriba en la elaborada preparación de la piperazina 4 que se obtiene con un rendimiento de un 11%. Por otro lado, la reacción de la hidantoína 2 con el 1-bromo-4-clorobutano conduce a una mezcla inseparable del derivado halogenado 3 junto con el correspondiente derivado bromado, lo que implica una disminución del rendimiento en esta reacción.

El método objeto de la presente patente de invención (Esquema II) obvia estas dificultades obteniéndose el producto deseado con rendimientos superiores. Así, la reacción de la hidantoína 2 con el 1,4-dibromobutano en presencia de hidruro sádico y *N,N*-dimetilformamida anhidra conduce al derivado bromado 5 con un rendimiento del 70%. Por tratamiento de 5 con la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 (Martin *et al.*, *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1052) en presencia de trietilamina o diisopropiletilamina como base y en acetonitrilo como disolvente, se obtiene el nitroderivado 7 con un rendimiento del 65%.

La reducción de 7 por hidrogenación catalítica con $\text{Pd}(\text{C})$ o por tratamiento con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ conduce al aminoderivado 8, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, cuya posterior reacción con cloruro de etilsulfonilo en acetona anhidra y utilizando piridina o trietilamina como base, proporciona 1 con un rendimiento del 82%. Finalmente, se aísla el hidrocloruro del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo [1,2-*c*]imidazol por tratamiento de una disolución de metanol de la base libre con una corriente de ácido clorhídrico gas.

(ver Esquema II en página siguiente)



Reactivos: (a) K_2CO_3 , diglyme/ Δ ; (b) HNa/DMF ; (c) Et_3N , acetonitrilo/ Δ ; (d) H_2 , $Pd(C)/MeOH$; (e) $EtSO_2Cl$, piridina/acetona.

Esquema II

Modo de realización de la invención

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de este compuesto.

5 **Ejemplo 1***Síntesis de 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 5*

10 A una suspensión de 14,0 g (0,1 mol) del 1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 2 en 115 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, se le añaden 4,0 g (0,1 mol) de hidruro sódico al 60 %, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se adiciona, gota a gota, una disolución de 43,1 g (0,2 mol) de 1,4-dibromobutano en 95 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, y se calienta a 110°C durante 2 horas (c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida, y el sólido resultante se resuspende en agua (200 mL) y se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) y posterior destilación, aislándose 19,3 g (70 %) de 5; p.e. 77-78°C/0,01 mm Hg.

20 Análisis calculado para C₁₀H₁₅BrN₂O₂:
C, 43,61; H, 5,45; N, 10,17

Encontrado: C, 43,50; H, 5,39; N, 10,21

Ejemplo 2

25 *Síntesis de 2-[4-[4-(m-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]-imidazol 7*

30 A una suspensión de 19,2 g (0,07 mol) del derivado halogenado 5, 24,2 g (0,12 mol) de la 1-(m-nitrofenil)piperazina 6 y 150 mL de acetonitrilo, se le añaden 16,0 mL (12,7 g, 0,12 mol) de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C con agitación durante 20-24 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 350 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/etanol 9:1), proporcionando 18,3 g (65 %) de 7. El aceite aislado se transforma en el hidrocloruro, que se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f. 197-198 °C.

35 Análisis calculado para C₂₀H₂₇N₅O₄·HCl:
C, 54,85; H, 6,44; N, 15,99

Encontrado: C, 54,68; H, 6,17; N, 15,86

40 **Ejemplo 3***Síntesis de 2-[4-[4-(m-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 8*

45 A una disolución de 18,3 g (0,045 mol) del nitroderivado 7 (como base libre) en 180 mL de metanol, se le adicionan 1,0 g de Pd(C) al 10 % y la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos con una presión inicial de hidrógeno de 35 p.s.i.. A continuación, el catalizador se filtra sobre celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 15,5 g (93 %) de 8 como un aceite que se transforma en el hidrocloruro y se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f. 92-94 °C.

50 Análisis calculado para C₂₀H₂₉N₅O₂·3HCl:
C, 49,95; H 6,71; N, 14,56

Encontrado: C, 50,03; H 7,17; N, 14,18

55 **Ejemplo 4***Síntesis de 2-[4-[4-(m-ethylsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 1*

60 A una suspensión de 15,5 g (0,045 mol) de 8, 43 mL de acetona anhidra y 5,6 mL de piridina anhidra, a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 4,5 mL (6,0 g, 0,045 mol) de cloruro de etilsulfonilo y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluye en agua. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo sólido se purifica

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/etanol 9:1), aislando 17,1 g (82 %) de 1 como un sólido que se transforma en el hidrocloruro y se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f. 187-190 °C.

5 Análisis calculado para $C_{22}H_{33}N_5O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$:
C, 48,43; H, 6,65; N, 12,84
Encontrado: C, 48,56; H, 6,40; N, 12,65

Se da por sobreentendido que no afectan al objeto de la presente invención cuantos detalles accesorios
10 puedan presentarse y que no modifiquen su esencialidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

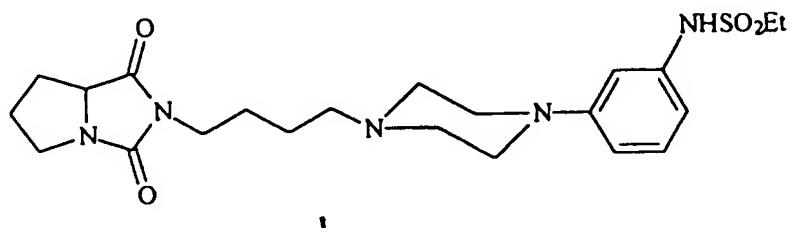
60

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, **caracterizado** por la reacción del derivado halogenado 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 5 y la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 para obtener el 2-[4-[4-(*m*-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 7. La reducción de éste conduce al 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8, cuyo tratamiento con cloruro de etilsulfonilo proporciona el producto deseado como base libre, el cual se aísla por los métodos convencionales.

10

15



20

25 2. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción entre la 1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 2 y el 1,4-dibromobutano, se lleva a cabo empleando hidruro sódico como base y en *N,N*-dimetilformamida como disolvente.

30

30 3. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la reacción entre el 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 5 y la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 se realiza utilizando trietilamina o diisopropiletilamina como base.

35 4. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, **caracterizado** porque la reducción del 2-[4-[4-(*m*-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 7 para obtener el 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8, se lleva a cabo por hidrogenación catalítica con Pd(C) o por reacción con SnCl₂·2H₂O.

40 5. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la reacción entre el 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8 y el cloruro de etilsulfonilo en acetona anhidra, se realiza utilizando piridina o trietilamina como base.

45 6. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxo-
perhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1.

45

50

55

60



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07D 487/04 // (C07D 487/04, 209:00, 235:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	Journal Medicinal Chemistry, Vol. 39, páginas 4439-4450, 1996. M.L. LOPEZ-RODRIGUEZ et al. "Synthesis and Structure-Activity Relationships of a New Model of Arylpiperazines". Página 4440, esquema 1, método C.	1
Y	Journal Medicinal Chemistry, Vol. 32, páginas 1052-1056, 1989. G.E. MARTIN et al. "Activity of Aromatic Substituted Phenylpiperazines Lacking Affinity for Dopamine Binding Sites in a Preclinical Test of Antipsychotic Efficacy". Esquema 1, tabla 1, compuesto 1q.	1
A	WO 9606846 A (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID) 07.03.1996. reivindicaciones 1,9,13: página 9, compuesto 4q; página 2, método D.	1.6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 16.11.98	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------